Dr. ERWIN LITSCHEL

Versuche über das filtrierbare Virus des Tuberkelbazillus

Aus dem Hygienischen Institut der Universität München.
Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. K. Kißkalt

Versuche über das filtrierbare Virus des Tuberkelbazillus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

der

Hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Erwin Litschel
aus Sibiu-Hermannstadt (Siebenbürgen, Rumänien)

Druck der Buchdruckerei G. A. Haiser, Sibiu (Hermannstadt)

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Dozent Dr. Schmidt-Lange

Tag der mündlichen Prüfung:
23. II. 1938

R UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Fontes, den man als Begründer der Lehre vom sogen. filtrierbaren Virus des Tuberkelbazillus bezeichnen kann, versuchte im Jahre 1910 durch Filtration von tuberkulösem Eiter die von *Much* beschriebenen Granula des Tuberkelbazillus von säurefesten Stäbchen zu trennen. Das Filtrat impfte er einem Meerschweinchen ein, das nach 15 Tagen geschwollene Lymphdrüsen bekam. Nach Verimpfung der Milz dieses Tieres, die ebenso wie die Lymphdrüsen keine säurefeste Stäbchen, sondern nur säurefeste Gebilde enthielt, auf ein neues Versuchstier, erkrankte dieses 5 Monate später an einer atypischen Lungentuberkulose mit positivem Bazillenbefund. *Fontes* schloß aus diesen Versuchen, daß gewisse Formen des Tuberkelbazillus — zuerst dachte er an die *Much*'schen Granula — die Filterkerzen durchdringen und bei Versuchstieren eine atypische Tuberkulose hervorrufen können.

Nachdem eine längere Zeit die Ergebnisse von *Fontes* unkontrolliert blieben, nahm *Vaudremer* im Jahre 1923 die Filtrationsversuche wieder auf. Auf glycerinfreien Nährflüssigkeiten gelang es ihm fadenförmige, granulierte, nicht säurefeste, durch Chamberland L_3-Filterkerzen filtrierbare Gebilde, zu züchten. Nach Verimpfung des Filtrates auf *Petroff*-Nährboden wuchsen säurefeste Elemente. Diese erzeugten, Meerschweinchen eingespritzt, eine Polyadenitis, Polyarthritis und seltener Verkäsung einzelner Drüsen.

Die Mitteilung von *Vaudremer* ist, insofern sie die Kultur der filtrierbaren Elemente betrifft, niemals bestätigt worden.

Die Veröffentlichungen *Vaudremers* bildeten aber den gewaltigen Anstoß zu den unzähligen Arbeiten über das filtrierbare Virus des Tuberkelbazillus, die bis in die heutige Zeit fortgesetzt wurden.

Es sind vor allen *Calmette* und seine Mitarbeiter im Institut Pasteur, die die Filtrationsversuche von *Vaudremer* intensiv weiter fortsetzten und die Lehre vom **Ultravirus** des Tuberkelbazillus ausbauten.

Ultravirus und Klinik.

Der angeblichen Entdeckung eines filtrierbaren Virus des Koch'schen Bazillus folgten zwangsläufig auch Untersuchungen über die mögliche Bedeutung desselben für die klinische Tuberkuloseforschung.

Wenn das Virus die Filterkerzen passierte, so lag nichts näher als der Gedanke, daß das Virus auch die mütterliche Plazenta durchdringt.

Tierexperimente als auch Beobachtungen am Krankenbett wurden herangezogen, um die **transplazentäre Übertragung** der Tuberkulose zu beweisen. Schon im Jahre 1925 gelang es *Calmette* und seinen Mitarbeitern diesen Beweis zu erbringen. Trächtigen Meerschweinchen wurde intraperitoneal filtriertes tuberkulöses Material eingespritzt. Die jungen Tiere starben entweder schnell durch Intoxikation ab oder zeigten eine Hypertrophie verschiedener Drüsen, in denen normal aussehende Tuberkelbazillen gefunden wurden. Das Ergebnis dieser ersten Versuche regte die Forscher zu weiteren Arbeiten an.

Im Blut von Neugeborenen oder abgestorbenen Föten tuberkulöser Mütter konnte das Ultravirus nachgewiesen werden *(Valtis, Ninni, Calmette, Couvelaire)*. Sehr überzeugend schienen die Arbeiten von *Arloing* und *Dufourt* zu sein, welche zeigen konnten, daß viele Meerschweinchen, denen Organe tuberkulöser Föten oder Neugeborener verimpft wurden, einige Monate nach der Verimpfung an Kachexie eingingen. Bei der Sektion solcher Meerschweinchen fanden die Autoren in den vergrößerten Mesenterialdrüsen Tuberkelbazillen. Die Organe zeigten keine anatomischen Veränderungen.

Die transplazentäre Übertragung des Ultravirus schien durch diese positiven Ergebnisse der Versuche reichlich bestätigt zu sein. Es blieb nur noch die Frage offen, welche Rolle die transplazentäre Übertragung des filtrierbaren Virus in der menschlichen Pathologie spielt. Auf Grund von zahlreichen Versuchen und Erfahrungen am Krankenbett glaubte man die Feststellung machen zu können, daß die transplazentäre Übertragung sehr gefährlich für das Kind werden kann. Sie verursacht, wenn sie während des 3. bis 6. Monats der Schwangerschaft stattfindet,

den Tod des Fötus oder des Neugeborenen *(Calmette, Salvat Espasa)*. Erfolgt die Infektion dagegen in späteren Schwangerschaftsmonaten, dann ist sie gewöhnlich gutartig. Es treten nur Störungen mehr allgemeiner Natur im Organismus des Kindes auf. Diese äussern sich in stärkerer Abmagerung und geringerem Wachstum in den ersten Lebensmonaten *(Calmette, Salvat Espasa)*. Wenn die Infektion des Kindes nicht so stark gewesen ist, um einen Abort oder eine starke Abmagerung in den ersten Lebensmonaten hervorzurufen, dann verschwindet sie entweder allmählich ohne jede Spur oder hinterlässt eine leichte vorübergehende Resistenz gegen Tuberkulose.

Die Frage der transplazentären Infektion durch das Ultravirus schien anfangs von viel grösserer Bedeutung zu sein Hoffte man doch durch diese die früheren Vorstellungen über die Vererbung von Grund auf umzustossen und eine Reihe von neueren Problemen zu schaffen, von deren Lösung die Prophylaxe der Tuberkulose beeinflusst werden könnte.

Nach dem französischen Pädiater *Sergent*, der selbst Anhänger von der Lehre des fieltrierbaren Virus ist, behält aber die bisherige antituberkulöse Vorbeugung nach der Geburt nach wie vor ihre volle Berechtigung. Die neue Lehre könnte nur manche Unklarheiten, wie die Häufung von Aborten und Totgeborenen bei tuberkulösen Müttern und die schnelle Abmagerung bei vielen Neugeborenen aufklären.

Nach *Calmette* ist die direkte Übertragung des Tuberkulosevirus in bazillärer Form von der Mutter auf das Kind ausserordentlich selten, dagegen kommt die transplazentäre Infektion durch das Ultravirus sehr oft vor. Wie die luetische Mutter das Kind in ihrem Schosse mit dem Luesvirus imprägniert, steckt die tuberkulöse Mutter ihr ungeborenes Kind mit dem Ultravirus der Tuberkulose an *(Calmette)*.

Auch bei anderen unklaren Krankheitsbildern versuchten die Forscher mit Hilfe des Ultravirus eine ätiologische Lösung zu finden.

Besonders viele Versuche wurden durchgeführt, um den Nachweis des Ultravirus bei verschiedenen **Hauterkrankungen** zu erbringen. Die Autoren *Hübschmann* und *Ungar* konnten berichten, dass Meerschweinchen, die mit Filtraten von einem

Granuloma annulare und zwei Affektionen von *Lupus disseminatus* geimpft, 3 bis 6 Wochen nachher akut toxisch unter progredienter Kachexie eingegangen seien. *Ravaut* und *Valtis* konnten mit Filtraten aus *papulo-nekrotischen Tuberkuliden* und einem *Milliarlupoid*, die von ihnen für das Ultravirus angegebenen charakteristischen Veränderungen beim Meerschweinchen hervorrufen.

Blasio stellt auf Grund seiner Versuche, die er bei 11 Patienten mit *Tuberkuliden* anstellte, die Hypothese auf, dass viele Hautkrankheiten, die zur Gruppe der Tuberkulide gehören, durch das Ultravirus hervorgerufen werden. Das Virus gelangt von irgendwelchen Herden auf dem Blutwege in die Haut. Durch die Abwehrkräfte des Körpers wird jedoch das Virus leicht besiegt und das Tuberkulid heilt ab. Neue Ultravirusschübe folgen aus den Herden und so kommt es zu den häufigen Rezidiven. Diese gelangen aber ebenfalls schnell zur Abheilung.

Das Freiwerden von Ultravirus aus den verkästen Drüsen oder sonstigen Herden im Körper bezeichnen *Arloing* und *Dufourt* im Gegensatz zur Bazillaemie, bei der Koch'sche Stäbchen ausgeschwemmt werden, als sogen. Ultravirusaemie. Die Ätiologie der Tuberkulide, die man früher in der Weise zu klären suchte, daß Toxine des Koch'schen Bazillus aus entfernt im Körper befindlichen Herden, einen Reiz auf die Haut ausüben, würde heute nach *Blasio* durch das Ultravirus eine Erklärung finden.

Von weiteren Krankheiten, bei denen das filtrierbare Virus nachgewiesen werden konnte, sollen nur einige kurz erwähnt werden: In serösen und eitrigen Pleuraergüssen *(Durand* und *Charachanski)*, im Urin eines Patienten mit Nierentuberkulose, bei Nephritis *(Valtis)*, im Ascites bei Laennec'scher Lebercirrhose *(Preboianu)*. In einem Gelenkerguß eines Patienten, der an Purpura rheumatica erkrankt war *(Paisseau)*.

Diese Reihe könnte man natürlich noch lange fortsetzen. Es soll aber genügen, um anzudeuten, daß sich wahrlich seit der Entdeckung des Ultravirus des Tuberkelbazillus, wie *Sergent* sagt, „nouveaux horizons" für die Tuberkuloseforschung aufgetan haben.

Calmette zählt folgende, durch das Ultravirus hervorgerufene Krankheiten auf: Ergüsse in die Pleura, Pericard, Peritoneum, Gelenke und Meningen. Hydrozelen, Erythema nodosum, Sarkoide und papulo-nekrotische Tuberkulide.

Diese Erkrankungen würden nach *Calmette* zur sogen. **präbazillären Granulaemie** zu rechnen sein zum Unterschied zur **Bazillose,** die die chronischen Erkrankungen, durch Koch'sche Stäbchen hervorgerufen, umfassen würde. Zwischen beiden würde das Stadium der **Granulie** stehen, bei dem sowohl die Bazillen als auch das Ultravirus vorhanden sind.

Diese Einteilung und vor allem die Bezeichnung verwirft nun *Sergent,* da sie bei den Klinikern nur Mißverständnisse hervorrufe. Die Bezeichnung Granulie setzt tuberkulöse Granula voraus. Diese sind jedoch klinisch bei den Erkrankungen der präbazillären Granulie nicht nachweisbar. Dann ruft auch der Name Granulaemie den Gedanken einer granulären Septikaemie hervor, wo doch das Ultravirus nur selten im Blut, wohl aber in Exsudaten, Haut usw. nachweisbar ist. Aber auch biologisch ist die Einteilung *Calmettes* nach *Sergent* nicht ganz richtig. Die Anwesenheit des Ultravirus, z. B. in einem Exsudat, schließt auf keinen Fall die Anwesenheit von Bazillen aus. Ebenso kann die sogen. Granulie auch nicht als Übergangsstadium bezeichnet werden, da dieses Stadium fast immer vorhanden ist.

Die klinischen Erscheinungsformen der Tuberkulose teilt *Sergent* besser in zwei große Gruppen ein. Die erste Gruppe würde jene tuberkulösen Krankheitsbilder enthalten, die einen akuten Verlauf zeigen und anfangs auf Tuberkulin nicht reagieren, also jene Manifestationen (Pleura- und Gelenkergüsse, Hauttuberkulide usw.), bei denen man das filtrierbare Virus nachgewiesen hat. Diese Gruppe würde der präbazillären Granulie *Calmettes* entsprechen. In die zweite Gruppe ließen sich die tuberkulösen Erkrankungen mit mehr chronischem Verlauf einreihen, bei denen die Veränderungen Riesenzellen und Koch'sche Bazillen enthalten.

Den Entwicklungsgang des Ultravirus teilt nun *Sergent* in vier Etappen ein:

1. Eine abazilläre, aber virulente Etappe in der Latenzphase der Tuberkulose.

2. Das Bestehen einer virulenten bazillären Vorstufe im Beginn oder im Verlauf der Lungentuberkulose.
3. Die Rückkehr zur säurefesten bazillären Form, nach drei aufeinanderfolgenden Passagen durch Inokulation menschlicher Ausscheidungen, die das Tuberkulosevirus enthalten.
4. Wiedererlangung der Virulenz und der verkäsenden Eigenschaften des aus dem Ultravirus hervorgegangenen Tuberkelbazillus.

Veränderungen die das filtrierbare Virus im Tierorganismus hervorrufen soll.

Noch vor einigen Jahren wurden von französischen Forschern drei verschiedene Typen der durch das Ultravirus hervorgerufenen tuberkulösen Krankheitsbildern unterschieden und zwar:

1. Der noduläre Typus mit geringfügigen käsigen Veränderungen als die seltenste Form.
2. Vergrößerte Lymphdrüsen mit Vorkommen von säurefesten Stäbchen in denselben, öfter mit tödlicher Kachexie einhergehend und
3. eine Infektion, die nur durch vorübergehende Tuberkulinallergie angezeigt wird.

Heute wird dagegen von französischen und auch von italienischen Forschern grundsätzlich nur die typische Tuberkulose vom sogen. **Typus Villemin,** bedingt durch die säurefesten Stäbchen, von der atypischen Form von **Typus Calmette-Valtis,** verursacht durch das filtrierbare Virus, unterschieden.

Die charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen des letzteren Typus ist eine **allgemeine Lymphdrüsenhyperplasie.** In den leicht hypertrophischen Drüsen kann man nach langem Suchen säurefeste Stäbchen feststellen. Die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen ergibt keine spezifischen oder charakteristischen Veränderungen. Ebenso findet man keine Tuberkel und keine Riesenzellen. Es handelt sich um eine einfache Hyperplasie mit einer leichten Reaktion des reticulo-endothelialen Bindegewebes. Niemals rufen die Elemente, die die Filter durchdringen, bei der erstmaligen Ein-

impfung typische tuberkulöse Knötchen oder verkäste Herde hervor, wodurch sich also die atypische Tuberkulose, vom sogen. Typus Calmette-Valtis grundsätzlich von der klassischen Tuberkulose unterscheidet.

Es ist nun nicht uninteressant festzustellen, dass *Valtis* in seinen ersten Veröffentlichungen aus den Jahren 1924, 1926 und 1927 berichtete, daß die filtrierbaren Formen der Tuberkelbazillen auch Lymphknoten und Lungenläsionen hervorrufen können. In einem Sektionsbericht wird von zwei verkästen Lymphdrüsen im Netz und von vergrößerten Trachealdrüsen berichtet. In diesen fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung typische Tuberkelbazillen. Es geht daraus klar hervor, daß sich die Auffassung über die Veränderungen im Tierorganismus, hervorgerufen durch das Ultravirus, im Verlauf der Zeit sehr wesentlich geändert hat.

Wie schon erwähnt, soll man in den leicht hypertrophierten Drüsen nach längerem Suchen unter dem Mikroskop säurefeste Stäbchen finden. Diese sollen meistens in kleine Häufchen zusammengeballt sein. Diese säurefesten Stäbchen, hervorgegangen aus dem Ultravirus, besitzen nicht die gleiche Pathogenität wie die Koch'schen Bazillen. Aus diesem Grunde fällt auch die Tuberkulinreaktion bei den Versuchstieren negativ aus. Mit dieser Angabe ist auch der obengenannte dritte Typ erledigt.

Um die Virulenz der aus dem Ultravirus entstandenen Stäbchen zu steigern, müssen Passagen, d. h. Weiterverimpfungen von Drüsen oder Organen, die Stäbchen enthalten, auf eine Reihe weiterer Meerschweinchen durchgeführt werden. Die Zahl der säurefesten Stäbchen soll dann beträchtlich zunehmen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden immer schwerer, bis schließlich nach mehreren Passagen eine typische Tuberkulose, wenn auch in chronischer Form auftritt *(Valtis, Calmette)*. So kommen nach *Sanarelli* Tuberkel (tuberkulöse Granulome) erst im Verlauf der zweiten, dritten und vierten Passage vor; sie sind zuerst in der Milz und in der Leber, dann in der Lunge lokalisiert. Nach *Ninni* führen dagegen Meerschweinchenpassagen niemals zur klassischen Tuberkulose, sodaß auch hier eine Beobachtung gegen die andere steht.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Veränderungen im

Tierorganismus, hervorgerufen durch das filtrierbare Virus, in der ersten Tierserie außerordentlich gering und ausgesprochen uncharakteristisch sein sollen; findet man doch bei der Sektion, wenn dem Versuchstier eine genügend große Filtratmenge injiziert worden ist, eine einfache Hypertrophie der Lymphdrüsen und nach langem Untersuchen dieser leicht vergrößerten Lymphknoten mikroskopisch einige säurefeste Stäbchen. Diese Bazillen erhalten ihre volle Pathogenität (und auch nicht immer) erst nach mehreren Passagen durch Meerschweinchen.

Es ist nun leicht verständlich, daß von Anhängern der Lehre des filtrierbaren Virus versucht wurde, bei den Tierversuchen auf das Ultravirus so einzuwirken, daß eine beträchtliche Steigerung der Virulenz zustande kommt. *Valtis*, van *Deinse* und ihre Mitarbeiter berichteten in letzter Zeit in zahlreichen Veröffentlichungen über eine beträchtliche Virulenzsteigerung des Ultravirus durch Einspritzungen von **Acetonextrakt aus Tuberkelbazillen.**

Boquet und *Nègre* hatten schon darauf hingewiesen, daß die fettig-wachsigen Substanzen, durch Aceton aus den Tuberkelbazillen extrahiert, einen aktivierenden Einfluß auf die Experimentaltuberkulose bei den kleinen Laboratoriumstieren ausübten. Es zeigte sich nämlich, daß diejenigen Tiere, die eine größere Anzahl von Injektionen mit Acetonextrakt erhielten, schneller abmagerten und frühzeitiger starben als die Tiere, die nicht mit Acetonextrakt behandelt wurden.

Dieser Acetonextrakt aus Tuberkelbazillen soll nun nach *Valtis* und *Nègre* auch auf die filtrierbaren Formen aktivierend einwirken und so die tuberkulösen Veränderungen zur weiteren Entwicklung bringen.

Valtis und seine Mitarbeiter injizierten bei ihren Versuchen 2- bis 3-mal wöchentlich je 1 ccm Acetonextrakt aus Tuberkelbazillen den mit Filtraten geimpften Tieren. Schon nach 6 Acetonextrakt-Injektionen wurden verkäste Drüsen, die zahlreiche säurefeste Stäbchen enthielten, bei der Sektion gefunden. Wurden die Injektionen bis zu 16-mal wiederholt und die Tiere erst 3 Wochen bis 3 Monate nach der letzten Acetonextrakt-Injektion getötet, dann ergaben die Sektionen zahlreiche verkäste Lymphdrüsen mit säurefeste Stäbchen und Läsionen in fast allen Organen.

Nach einer neuen Mitteilung aus dem Pariser Institut Pasteur (van *Deinse*) soll es sehr auf die Beschaffenheit des Acetons ankommen. Jedenfalls hatten neuerdings angestellte Versuche nur negative Ergebnisse.

Eine andere Methode zur Steigerung der Virulenz des filtrierbaren Virus im Meerschweinchenorganismus ist die **intraperitoneale Calciumphosphateinspritzung** nach van *Deinse*. *Levin Nils* fand mit dieser Methode schon nach 48 Stunden in den abgestorbenen Bauchfellteilchen reichliche säurefeste Stäbchen.

Auch **Roentgenstrahlen** sollen aktivierend auf das Ultravirus einwirken.

Züchtung des filtrierbaren Virus auf Nährböden.

Zweifellos bildet die Züchtung des Ultravirus einen „wunden Punkt" in der hypothetischen Lehre vom filtrierbaren Virus. Gelang es doch trotz unzählig vieler Versuche nur ganz wenigen Autoren und bei diesen stellt der positive Ausfall im Vergleich zu den vielen Experimenten, die — man kann sagen — jahrelang durchgeführt worden sind, auch nur einen ganz kleinen Bruchteil dar.

Begründet wird die außerordentlich schwere Züchtbarkeit des Ultravirus damit, daß das Ultravirus des Tuberkelbazillus ganz andere biologische Eigenschaften besitzt als die voll entwickelten Koch'schen Stäbchen und daher einfach der passende Nährboden noch nicht gefunden ist. Wesentlich ist aber, daß es trotzdem, wenn auch nur ganz wenigen Forschern gelungen ist, das Ultravirus, wenn auch nicht in ausgesprochener klarer Form, zu züchten.

Die scheinbar schönsten Erfolge erzielten *Sanarelli* und *Alessandrini*. Mit Hilfe von zweiwandigen Kollodiumsäckchen, die in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingenäht wurden, konnte das filtrierbare Virus direkt in den Tierorganismus hineingebracht werden.

Die Säckchen, die aus zwei Etagen bestehen, enthalten in der oberen Loge das zu filtrierende Material und in der unteren Loge, als Nährboden, Sauton-Lösung. In dieser Sauton-Lösung konnten nun die italienischen Forscher die ersten Ent-

wicklungsstufen des Ultravirus demonstrieren. Sie bezeichnen diese ersten Entwicklungsphasen des filtrierbaren Virus als sogen. Protogénes tuberculeux. Diese Elemente waren von einer außerordentlichen Kleinheit und an der äußersten Grenze der Sichtbarkeit, Gram-negativ und nicht säurefest. Die sogen. Protogene lagen im mikroskopischen Bild in Form von Kokken oder auch Bazillen, zerstreut oder in kleinen Häufchen zusammen. Die Autoren erhielten diese ersten Entwicklungsstufen des Ultravirus nach 25–60 tagelangem Verweilen der Kollodiumsäckchen in der Bauchhöhle der Meerschweinchen. Eine weitere Entwicklung der Protogene zum säurefesten Stäbchen konnte aber auch nach längerem Verweilen der Kollodiumsäckchen im Tierorganismus nicht beobachtet werden, da Flüssigkeit aus der Bauchhöhle in den äußeren Kollodiumsack eindrang und die normale vollständige Entwicklung hinderte.

Die Sauton-Lösung wurde immer, ob nun viele oder wenige Protogene darin vorhanden waren, auch auf andere Nährböden weiter verimpft. Es gelang den Forschern aber nur dreimal Makrokulturen typischer Tuberkelbazillen zu züchten. Dies erklären die Autoren damit, daß die ersten Entwicklungsstufen des Tuberkelbazillus andere Ansprüche an einen Nährboden stellen wie die säurefesten Bazillen und daß auch die aus der Bauchhöhle in das äußere Säckchen eindringende seröse Flüssigkeit die Entwicklung stark hindert.

Außer diesen — wie *Sanarelli* und *Alessandrini* berichten — drei „wirklich positiven Resultaten" bei der Verimpfung der Protogene auf Nährböden, erzielten sie auch noch sogen. „vorübergehende Erfolge". Wurden nämlich Eiernährböden mit den schon beschriebenen Flüssigkeiten, die zahlreiche Protogene enthielten, beimpft, so erschienen nach ungefähr 15–30 Tagen einige Male undurchsichtige Streifen (zones opaques) mit regelmäßigen Rändern. Unter dem Mikroskop fand man zahlreiche homogene Granulationen und sehr kleine Bazillen, die entweder isoliert oder in Haufen zusammenlagen. Diese Bazillen besaßen eine kurze dünne Stäbchenform und waren im allgemeinen Gram-negativ und nicht säurefest. Die Kulturen ließen sich auf andere Nährböden nicht weiter verimpfen; sie verschwanden, anstatt sich weiterzuentwickeln, schon nach wenigen Tagen.

Auch unter der Wirkung von Acetonextrakt soll die Züchtung des Ultravirus gelungen sein.

Van Deinse berichtet, daß es ihm möglich war auf Löwenstein-Nährboden säurefeste Stäbchen aus den Inguinaldrüsen dreier Meerschweinchen zu isolieren. Das eine Tier war mit Organfiltrat eines mit Vallé'schen Rindertuberkelbazillen experimentell infizierten Meerschweinchen geimpft worden, die anderen beiden mit Filtraten junger Kulturen des gleichen Stammes. Alle drei Tiere hatten außerdem mehrere subkutane Injektionen von Tuberkelbazillen-Acetonextrakt erhalten. Die Kulturen waren in allen drei Fällen scheinbar identisch. Mikroskopisch waren sie Gram-positiv und säurefest; in ihrer Lagerung entsprachen sie Koryne-Bakterien. Sie waren nach 11 Tagen als Diphteriebazillen-ähnliche Kolonien gewachsen, die anfangs durchsichtig, später konfluent und rahmig aussahen. Verimpfung ansehnlicher Mengen der Kultur auf Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner führte zu Veränderungen, ähnlich wie nach Verimpfung von Hühnertuberkelbazillen. Diese Angaben stehen also im starken Widerspruch zu denen von *Sanarelli* und *Alessandrini*.

Zum Schlusse seien noch die Versuche von *Calmette* erwähnt, bei denen es gelang auf Eiernährboden mit Vitamin (in Form von Haematin) das filtrierbare Virus zu züchten. Die Weiterimpfung der ersten Kultur blieb resultatlos. Die Kultur entwickelte sich vom 8. Tage an in Form von staubförmigen Massen; dazwischen lagen einige größere Granula, von denen nur wenige säurefest waren. Bis zum 30. Tage erschienen dann bazilläre säurefeste Formen, die mit dem Koch'schen Bazillus identisch waren. Virulenter wie das Ausgangsfiltrat waren diese Bazillen jedoch nicht, denn sie bewirkten lediglich wie diese eine allgemeine Hypertrophie der Lymphdrüsen im Tierorganismus.

Filtrationstechnik.

Allgemeines.

Seit den ersten Versuchen über das tuberkulöse Ultravirus ist als Methode die Filtration durch Ton- oder Kieselgurkerzen verschiedenen Durchlässigkeitsgrades üblich.

Es ist nun unzweifelhaft, daß der Kerzenfiltration viele Unzulänglichkeiten anhaften. In zahlreichen Veröffentlichungen

wurde auf die möglichen Fehlerquellen hingewiesen. Es soll nun nicht auf alle diese Unzulänglichkeiten eingegangen, sondern nur erwähnt werden, daß in letzter Zeit vor allem darauf hingewiesen wurde, daß bestimmte Faktoren, wie die Reaktion des zu filtrierenden Materials, die Viskosität und die elektrische Ladung der Kerzen bzw. der durchtretenden Teilchen, die Kerzenfiltration beeinflußen können.

Auf Grund von sehr interessanten Versuchen berichtet *Plotz*, daß direkte Beziehungen zwischen der elektrischen Ladung der einzelnen Teilchen und der Durchgängigkeit derselben durch Kerzenfilter bestehen Man kann sich vorstellen, daß die Teilchen, die die Filter passieren, eine weniger starke elektrische Ladung besitzen als die zurückgehaltenen. So ließen sich große Unterschiede der Ladung im elektrischen Feld zwischen Bazillen ein und derselben Suspension feststellen. Dabei war die elektrische Ladung der sogen. R-Kulturen immer größer als die der sogen. S-Kulturen. Es ist nun interessant hier anzuführen, daß *Valtis* den Stamm S aus den mit Acetonextrakt behandelten Tieren züchten konnte.

Einige Bazillen also, und zwar in einer sehr geringen Anzahl, haben eine ausserordentlich kleine elektrische Ladung und können daher die Kerzenfilter durchdringen. Die Zahl der Bazillen, die *Plotz* in den Filtraten nachweisen konnte, betrug niemals mehr als 15 in 20 ccm. Diese geringe Zahl von Bakterien könnte erklären, warum man gezwungen ist große Filtratmengen den Versuchstieren zu injizieren, um die dem Ultravirus zugeschriebenen tuberkulösen Veränderungen zu erzeugen. Mit denjenigen Filtraten aber, in denen *Plotz* durch Elektrophorese keine Tuberkelbazillen nachweisen konnte, fielen natürlich auch die Tierversuche gänzlich negativ aus.

Es bilden also die Versuche von *Plotz* nur eine neue Bestätigung der Ansicht vieler Autoren, daß trotz sorgfältigster Prüfungen des Filtrates auf Sterilität doch einige ganz wenige Tuberkelbazillen sich im Filtrat befinden können *(Schmidt-Lange)*.

Ausgehend von den bei der Kerzenfiltration möglichen Fehlerquellen haben nun *Sanarelli* und *Alessandrini* die Kerzen durch Kollodiumsäckchen ersetzt Scheinbar ließen sich so positive Ergebnisse im Nachweis des tuberkulösen Ultravirus verzeichnen.

Es fehlen aber natürlich in der Literatur nicht die zahlreichen Veröffentlichungen, die auch nach der Methode *Sanarellis* nur über negative Ergebnisse berichten *(Fonesca, Sechi, Piaseka, Zeyland* usw.).

Die Poren (éspaces intermicellaires) der Kollodiumsäckchen haben eine Größe von einigen bis vielen Millikrons (1 Millikron = $^1/_{1000}$ Mikron oder $^1/_{1000000}$ Millimeter. Der Tuberkelbazillus hat die Größe von 1000 bis 3000 Millikron. Im Vergleich zu den Poren der Filterkerzen sind die Zwischenräume der Kollodiumsäckchen natürlich recht klein So sollen die Poren z. B. der Berkefeldkerzen-N nach *Stuart Mudd* einen Durchmesser von ungefähr 4 Mikron besitzen.

Die Kollodiumsäckchen wurden von *Sanarelli* und *Alessandrini* sehr sinnvoll, aber doch kompliziert hergestellt. Sie bestehen entweder aus einem oder zwei Räumen. Beim letzteren wird ein Säckchen von ungefähr 1 ccm in ein zweites von einem Fassungsraum von 2 ccm eingefügt, sodaß zwei Hohlräume entstehen und zwar ein innerer und ein äußerer Raum. Der äußere Raum wird nun z. B. mit einer Sauton-Lösung gefüllt und dient gewissermaßen als Behälter, in dem sich das Ultravirus nach Passieren durch den kleineren oberen Sack entwickeln kann. Das obere Säckchen enthält das tuberkulöse Material. Nach genauer Prüfung der Kollodiumsäckchen auf vollständige Intaktheit der Wände, wurden diese in die Bauchhöhle der Versuchstiere versenkt, um einen Austausch mit den Körpersäften des Tieres zu ermöglichen.

Eigene Versuche.

Als Ausgangsmaterial kamen in der **ersten Versuchsreihe** (siehe Tabelle 1) nur Sputa zur Verwendung. Diese stammten von Patienten mit verschiedenen klinischen Tuberkuloseformen. Der Gehalt an Tuberkelbazillen war sehr reichlich, denn die mikroskopische Untersuchung der nach Ziel-Neelsen gefärbten Ausstrichpräparate ergab immer zahlreiche säurefeste Stäbchen im Blickfeld.

Die Sputa wurden zuerst 48 Stunden im Brutschrank bei 37° der Autolyse unterworfen und dann mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5 verdünnt. Um eine Verstopfung

der Kerzen durch das noch stark konsistente Material zu verhüten, wurde dieses vor der Kerzenfiltration noch durch ein dichtes Filterpapier hindurchgeschickt. Dabei wurde zwar ein großer Teil der Tuberkelbazillen vom Filterpapier zurückgehalten, doch ließen sich noch immer im filtrierten Teil 2—3 säurefeste Stäbchen im Blickfeld bei der mikroskopischen Untersuchung nachweisen.

Zum späteren Nachweis der Sterilität des Filtrates wurde (ungefähr) 1 ccm einer 24-stündigen Prodigiosus Kultur zum Ausgangsmaterial zugegeben und dieses noch 10 Minuten im Schüttelapparat geschüttelt. Anschließend begann sofort die eigentliche Filtration durch Kerzenfilter. Verwandt wurden sowohl in der ersten wie in der zweiten Versuchsreihe nur **Berkefeldfilter-Format N 10** $^1/_6$, die alle **neu** waren.

Zur Filtration wurde ein Apparat gewählt, wie ihn *W. Schmidt-Lange* im Archiv für Hygiene, Bd. 114 angibt und beschreibt. Mit diesem Filtrationsapparat, der sehr leicht zu reinigen und zu sterilisieren ist, konnte das Filtrat fraktioniert in einzelnen Portionen aufgefangen werden, ohne daß dadurch die Filtration irgendwie unterbrochen wurde. Damit war die Möglichkeit gegeben, jede **einzelne** abgelassene Filtratmenge genau auf Sterilität zu prüfen. Bevor also das Filtrat zwecks Verimpfung in sterilen Kolben aufgefangen wurde, konnte ich direkt aus dem Filtrationsapparat ohne die Gefahr irgendwelcher Verunreinigung ungefähr je 1 ccm des Filtrates in drei Reagenzgläser mit Traubenzuckerbrühe ablassen.

Die Traubenzuckerröhrchen blieben nun alle, mit Ausnahme der letzten Filtratportion aus Versuch 6 und 8 (s. Tab. 1), steril. Auch die mit den einzelnen Filtraten beimpften Agarplatten zeigten ausnahmslos kein Wachstum von Kolonien.

Nachdem bei jedem Versuch drei Filtratmengen (im Versuch 8 waren es 4) fraktioniert abgelassen waren, wurde noch eine 4. bzw. 5. Portion $^1/_2$ Stunde bei einer Zentrifugenumdrehzahl von 10000/Min zentrifugiert. Im Zentrifugat, in Ausstrichpräparaten nach Ziehl-Neelsen und Gram gefärbt, waren niemals Tuberkelbazillen oder Bruchstücke nachweisbar.

Die einzelnen Filtratportionen wurden dann noch zweima 24 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten. Es sollen nämlich

auf diese Weise gute Resultate zu erzielen sein *(Flu)*. Da nach *Boentaran Martoatmodjo* das Bakterium Prodgiosus sehr oft erst nach 48 Stunden wächst, wurde nochmals in der schon oben angeführten Art die Sterilität der einzelnen Filtratmengen geprüft. Auch bei dieser Prüfung blieben alle Traubenzuckerröhrchen und Agarplatten bis auf die der Versuche 6 und 8, Filtrat 3, steril.

Besonders großen Wert legte ich in dieser ersten Versuchsreihe auf eine verlängerte Filtrationszeit. Aus der Tabelle 1 sind die Filtrationsdauer und die angewandten Unterdrucke bei den verschiedenen Versuchen genau ersichtlich. Der Filtrationsdruck ist in den Tabellen stets in Form der Niveaudifferenz (in Millimeter), welche die beiden Hg-Schenkel in einem dem Filtrationsapparat angeschlossenen offenen U-Rohrmanometer zeigten, angegeben.

In der **zweiten** Versuchsreihe (siehe Tab. 2) wurden nur Reinkulturen von Tuberkelbazillen verwandt. Der Stamm „Arloing Blanc" soll sich besonders gut zur Darstellung eignen und diente in den ersten drei Versuchen als Ausgangsmaterial. In den anderen 4 Versuchen kamen die aus tuberkulösen Drüsen isolierten Stämme zur Verwendung. Die Kulturen waren alle auf der von Proskauer und Beck angegebenen Nährlösung Nr. 22 gezüchtet und schwankten in ihrem Alter zwischen 11 und 32 Tagen.

Mehrere Kulturen wurden durch Absaugen der Nährlösungen von ihrer Flüssigkeit befreit, zuerst je 10 Minuten mit Glasperlen und Sand geschüttelt, mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 2 verdünnt und in dieser Versuchsserie nicht im Brutschrank, sondern 3 Tagen im Eisschrank gehalten. So sollen auch besonders günstige Verhältnisse für die Gewinnung des Ultravirus erzielt werden. Anschließend wurde dann die Filtration vorgenommen. Der negative Druck war etwas höher wie in der ersten Versuchsreihe, er lag zwischen 170 und 180 mm Hg. Dagegen wurde die Filtrationsdauer niemals über 10 Minuten ausgedehnt.

Die Prüfung der Sterilität des Filtrates geschah in derselben Weise wie in der ersten Versuchsreihe.

Tierversuche.

In der **ersten Versuchsreihe** wurden insgesamt 25 Meerschweinchen mit den in Tabelle 3 angegebenen Filtratmengen beimpft.

Außerdem wurde noch bei jedem einzelnen Versuch 1—2 ccm des Ausgangsmaterials einem Kontrolltier s. c. injiziert. Ausnahmslos zeigten alle diese Kontrolltiere bei der Sektion (die Tiere wurden nach 3 Wochen getötet) das Bild der typischen Impftuberkulose: Starke Gewichtsabnahme, Vergrößerung mit beginnender Verkäsung der an den Injektionsstellen gelegenen Inguinaldrüsen. Der aufsteigende Lumbaldrüsenstrang war ebenfalls stark hypertrophisch. Typische tuberkulöse Veränderungen ließen sich besonders in der Milz und Leber bei einzelnen Tieren nachweisen. Eine Veränderung an der Injektionsstelle in Form eines Geschwüres (Primäraffekt) wurde nur bei drei Kontrolltieren beobachtet.

Mit dem Filtrat wurden immer gleichzeitig 3 bezw. im 8. Versuch 4 Tiere s. c. in die linke Leistenbeuge geimpft. Die verwendeten Tiere waren anfangs alle in einem guten Ernährungszustand und vollkommen gesund. Nach der Injektion wurde die Gewichtskurve durch zweimalige wöchentliche Wägungen genau festgehalten. Dabei hatten die Tiere, mit Ausnahme von Nr. 585, 588, 590, 539, 592 eine teils leichte, teils beträchtliche Gewichtszunahme aufzuweisen. Die Tiere gingen nicht spotan — mit Ausnahme des Tieres Nr. 590 — ein, sondern mußten zwecks Feststellung des Befundes getötet werden. Die Sektionsergebnisse (s. Tab. 3) gaben keine irgendwelche Anhaltspunkte für eine atypische Form der Tuberkulose vom sogen. Typus Calmette-Valtis, wie sie auf Seite 9 beschrieben wurde. So konnte bei keinem Tier, wenn auch vereinzelt einige Lymphdrüsen vergrößert erschienen, eine **allgemeine Lymphdrüsenhyperplasie** festgestellt werden. Sowohl von den etwas vergrößerten als auch von zahlreichen, ganz normal aussehenden Drüsen wurden eine große Reihe von Ausstrichpräparaten angefertigt, nach Ziel-Neelsen gefärbt und auf säurefeste Stäbchen bezw. säurefeste Elemente untersucht. Alle diese mikroskopischen Untersuchungen waren durchwegs resultatlos.

Erwähnt soll noch werden, daß sich beim Tier Nr. 590

(Versuch 5) am Halse eine kirschgroße vereiterte Drüse und in Milz und Leber vereinzelte kleine Abzeßchen fanden. Die Kultur des Eiters aus der Halsdrüse ergab Staphylokokken.

Wie schon erwähnt, sollen durch Passageübertragungen die virulenten Eigenschaften des filtrierbaren Virus besonders gesteigert werden. Es wurde daher in der **zweiten Versuchsreihe** das Hauptgewicht auf die Passage-Übertragungen gelegt. Dabei wurde so vorgegangen, daß die in der Tabelle 4 angegebenen Organe fein zerkleinert einem Meerschweinchen in eine subkutane Hauttasche der Leistenbeuge implantiert wurden.

Das Filtrat wurde jeweils drei Ausgangstieren (im Versuch 6 nur zwei Tieren) subkutan in die Leistenbeuge injiziert. Einzelnen Tieren wurde gleichzeitig aber auch intraperitoneal bzw. in die rechte Leistenbeuge eine bestimmte Filtratmenge eingeimpft, sodaß diese Tiere insgesamt eine Filtratmenge bis zu 20 ccm injiziert erhielten.

Wie aus den Sektionsprotokollen in Tabelle 4 ersichtlich ist, fanden sich auch in dieser Versuchsreihe niemals irgendwelche Anhaltspunkte, sowohl bei den Ausgangstieren als auch bei den von diesen erfolgten Passagenübertragungen die für eine „Ultravirustuberkulose" sprechen.

Zusammenfassung.

1. Es wird zuerst eine Übersicht über die Lehre vom Ultravirus des Tuberkuloseerregers gegeben.
2. Es werden die eigenen Versuche: Filtrationen und Tierexperimente beschrieben.
3. Die Ergebnisse im Tierversuch ergaben keinen Anhaltspunkt für die Existenz einer durch besondere Pathogenität ausgezeichneten filtrierbaren Form des Tuberkelbazillus.

.....

Herrn Dozent Dr. *W. Schmidt-Lange* möchte ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit, sowie für die Übernahme des Referates herzlichst danken.

Anhang.

Tabelle 1.

Filtrationen der ersten Versuchsreihe.

Die allgemein geforderte Filtrationsdauer von 15 bis 30 Min. wurde nur in den ersten zwei Versuchen beibehalten, während in den anderen Versuchen die Filtrationszeit bedeutend länger bemessen wurde. Es zeigte sich dabei, daß durch die lange Filtration im Versuch 6 und 8 die Filterkerzen für die Kontrollbakterien durchlässig wurden.

Nr.	Filtriertes Material	Filterkerze	Filtrationsdauer	Filterdruck in mm Hg.	Sterilität des Filtrates (B. Prodgiosus)		Injiziertes Tier Nr.
					Agar	Trauben-Z Brühe	
1	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	574
			20′	100	—	—	584
			30′	100	—	—	576
2	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	570
			20′	100	—	—	585
			30′	150	—	—	588
3	Sputum	B N 10 1/6	10′	90	—	—	734
			25′	90	—	—	325
			40′	90	—	—	268
4	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	777
			40′	100	—	—	272
			70′	100	—	—	299
5	Sputum	B N 10 1/6	10′	200	—	—	590
			60′	100	—	—	591
			2 h 30′	100	—	—	600
6	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	586
			4 h 10′	20	—	—	583
			21 h	20	—	getrübt	582
7	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	798
			1 h 25′	100	—	—	388
			16 h 25′	100	—	—	292
8	Sputum	B N 10 1/6	10′	100	—	—	533
			6 h 25′	20	—	—	534
			16 h 40′	20	—	—	400
			16 h 40′	200	—	getrübt	592

Tabelle 2.

Filtrationen der zweiten Versuchsreihe.

Die Filtrationsdauer von 15 Minuten wurde in keinem Versuch überschritten. Um in dieser kurzen Zeit eine genügend große Filtratmenge zu erhalten, mußte ein größerer Filterdruck als in der ersten Versuchsserie angewandt werden.

Nr.	Filtriertes Material	Filterkerze	Filtrationsdauer	Filterdruck in mm Hg	Sterilität des Filtrates (B. Prodigiosus)		Injiziertes Tier Nr.
					Agar	Trauben-Z. Brühe	
9	Arloing Blanc 13 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	10'	170	— — —	— — —	41 64 84
10	Arloing Blanc 13 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	10'	170	— — —	— — —	45 77 96
11	Arloing Blanc 11 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	15'	200	— — —	— — —	114 137 185
12	Stamm humanus Drüse 317 1 Kolben Nr. 22 9 Tage alt 2 Kolben Nr. 22 15 Tage alt	B N 10 1/6	10'	150	— — — — — —	— — — — — —	681 856
13	Stamm humanus Drüse 317 29 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	10'	180	— — — —	— — — —	928 929 930
14	Stamm humanus Drüse 317 32 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	6'	180	— — — —	— — — —	230 231 232
15	Stamm humanus Drüse 317 14 Tage alt P. B. Nr. 22	B N 10 1/6	7'	170	— — — —	— — — —	245 244 241

Tabelle 3.

Sektionsergebnisse von 25 Meerschweinchen der ersten Versuchsreihe.

Abkürzungen: Jd = Inguinaldrüsen
Ld = Retroperitoneale Lumbaldrüsen
Td = Tracheobronchealdrüsen
Md = Mesenterialdrüsen
l = links
r = rechts
bds = beiderseits

Nr	Injiziertes Tier	Injizierte Menge	getötet nach Tagen	Gewichtszunahme bezw. Abnahme	Sektionsergebnis	auf Tuberkelbazillen untersuchte Lymphdrüsen
1	574	10	31	+ 50	Drüsen nicht vergrößert, Organe o. B.	Ld bds — Td —
	584	8	31	+ 40	Td leicht vergrößert, Organe o. B.	Ld l — Td —
	576	8	31	+ 35	Drüsen nicht vergrößert, Im l. U.-Lappen der Lunge einzelne kleine graue Herde; sonst Organe o. B.	Jd l — Td —
2	570	10	30	+ 30	Drüßen nicht vergrößert, Organe o. B.	Jd l — Ld bds — Td —
	585	5	30	— 45	Drüsen nicht vergrößert, Organe o. B.	Jd bds — Td — Ld l —
	588	5	30	— 40	Drüsen nicht vergrößert, Organe o. B.	Ld l — Td — Md —
3	734	10	21	+ 90	Linke Jd etwas gegen r vergrößert: Organe o. B.	Jd l —
	325	10	36	+ 80	Beginnende Gravidität; Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Jd l — Ld l — Td —
	268	7	37	+120	Linke Jd vergrößert; Organe o. B.	Jd —

Nr.	Injiziertes Tier	Injizierte Menge	getötet nach Tagen	Gewichtszunahme bezw. Abnahme	Sektionsergebnis	auf Tuberkelbazillen untersuchte Lymphdrüsen
4	777	10	21	− 20	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Jd l — Ld l — Td —
	272	5	21	− 55	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Ld l — Jd l — Md —
	299	5	21	— 10	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Ld l — Td — Md —
5	590	10	20	— 70	Am Hals eine Kirschgroße Drüße, stark erweitert. In der Milz kleine Absesse	Halsdrüse: Kultur Staphylokokken
	591	5	30	+ 10	Drüsen nicht vergrößert: Organe o. B.	Jd l — Td —
	600	5	30	− 60	Ld l leicht vergrößert; Organe o. B.	Jd l — Ld bds — Td —
6	586	10	26	+ 50	Drüsen nicht vergrößert: Organe o. B.	Jd l — Ld l — Td —
	583	10	29	+ 50	Drüsen nicht vergrößert; in dem l U.-Lappen der Lunge kleine graue Herde; Milz vergrößert, aber keine Herde	Td —
	582	10	25	+ 15	Jd l und Ld l vergrößert; Milz ebenfalls vergrößert	Jd l — Ld l —
7	798	10	25	+ 80	Td vergrößert, Org. o. B.	Td —
	388	10	27	+ 20	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Jd l — Ld l — Td —
	292	5	32	+ 50	Td vergrößert: Organe o. B.	Jd l — Ld l — Td —

Nr.	Injiziertes Tier	Injizierte Menge	getötet nach Tagen	Gewichtszunahme bezw. Abnahme	Sektionsergebnis	auf Tuberkelbazillen untersuchte Lymphdrüsen
8	533	10	21	— 10	Jd 1 leicht vergrößert; in der Lunge kleine gelbliche Herde	Td — Jd 1 —
	534	10	30	+ 20	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Jd 1 — Ld 1 — Md —
	400	5	30	+ 50	Drüsen nicht vergrößert; Organe o. B.	Jd 1 — Ld 1 — Td —
	592	5	31	— 40	Zwei Md sind etwa kirschkerngroß; Organe o. B.	Md —

Tabelle 4.

Sektionsergebnisse von 33 Meerschweinchen der zweiten Versuchsreihe.

Nr. 9

Tier Nr.	41	64	84
Inj.-Menge Inj.-Art	10 ccm s. c. linke Leistenbeuge	10 ccm s. c. linke Leistenbeuge	10 ccm s. c. linke Leistenbeuge
Gewichtszunahme g	240	150	135
Sektionsergebnis: Ausgangstier	get. nach 2 Mt. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier **Nr. 172**	get. nach 2 Mt. beginnende Grav. Drüsen nicht vergr. Milz nicht vergr. in bd. U.-Lappen d. Lunge runde graue Herde Td u. Milz auf Tier **Nr. 172**	get. nach 40 Tagen beginnende Grav. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td auf Tier **Nr. 767**
Passagen	get. nach 40 Tg. Jd 1 haselnußgroß Kultur: Streptokok. Ld 1 leicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier **Nr. 112** Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier **Nr. 142**		get. nach 72 Tagen Ld 1 etwas vergr. In d. Lunge z. Teil konfluirende Herde sonst Organe o. B. Milz auf Tier **Nr. 112**

Nr. 10

Tier Nr.	45	77	96
Inj.-Menge Inj.-Art	10 ccm s. c. linke Leistenbeuge	10 ccm. s. c. linke Leistenbeuge	5 ccm s. c. linke Leistenbeuge
Gewichtszunahme g	10	150	145
Sektionsergebnis: Ausgangstier	get. nach 33 Tgn. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Jd l auf Tier	get. nach 2 Mt. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier	get. nach 1 Mt. Jd l u. Ld l etwas vergr.; Milz etwas vergr.; in d. Lunge graue Herdchen Td u. Milz auf Tier
Passagen	**Nr. 767**	**Nr. 172**	**Nr. 172**

Nr. 11

Tier Nr.	114	137	185
Inj.-Menge Inj.-Art	7 ccm s. c. linke Leistenbeuge	5 ccm s. c. linke Leistenbeuge	5 ccm s. c. linke Leistenbeuge
Gewichtszunahme g	110	110	170
Sektionsergebnis: Ausgangstier	get. nach 60 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier	get. nach 54 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier	get. nach 60 Tg. beginnende Gravid. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Ld l, Td u. Milz auf Tier
Passagen	**Nr. 172**	**Nr. 767**	**Nr. 172**

Nr. 12

Tier Nr.	681	856
Inj.-Menge Inj.-Art	5 ccm l } 8 ccm r } s. c. Lb. 10 ccm i. p.	5 ccm l } 5 ccm r } s. c. Lb. 10 ccm i. p.
Gewichtszunahme g		170
Sektionsergebnis: Ausgangstier	get. nach 23 Tg. Beginnende Grav. Td vergr.; Milz ebenfalls vergr. In d. Leber oberh. d. Gallenblase ein kleiner Herd. Lunge: knötchenförm. Eiterungen u. ein großer Absz. Kulturen: Blut -, Agar -, Petragnani -. Färbg.: Gram -, Ziehl - Nedsen -. Stück Lunge, Leber, Milz auf Tier	get. nach 23 Tg. Beginnende Grav. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Stück Lunge, Milz auf Tier
Passagen	**Nr. 143** get. nach 67 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Milz auf Tier **Nr. 840**	**Nr. 142** get. nach 67 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Milz auf Tier **Nr. 840** get. nach 42 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td. und Milz auf Tier **Nr. 152** get. nach 52 Tg. Drüsen und Organe o. B.

Nr. 13

Tier Nr.	928	929	930
Inj.-Menge Inj.-Art	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.
Gewichts-zunahme g	200	120	80
Sektions-ergebnis: Ausgangs-tier	get. nach 51 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Stück Leber, Lunge Milz auf Tier	get. nach 73 Tg. Drüsen nicht vergr. In d. lk. U.-Lappen d. Lunge einige helle gelbe Pünktchen. Td, Milz und Stück der lk. U.-Lappen auf Tier	get. nach 51 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td und Milz auf Tier
Passagen	**Nr. 137** get. nach 95 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B.	**Nr. 152**	**Nr. 137**

Nr. 14

Tier Nr.	230	231	232
Inj.-Menge Inj.-Art.	10 ccm s. c. lk. Lb. 5 ccm i. p.	10 ccm s. c. lk. Lb. 5 ccm i. p.	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.
Gewichts-zunahme g	60	150	140
Sektions-ergebnis: Ausgangs-tier	get. nach 45 Tg. Drüsen nicht vergr. In d. Leber vereinzelte Pünktchen, sonst Organe o. B. Milz auf Tier	nicht seziert, da hochgradig gravid 2 Junge dieses Tieres wurden seziert: Drüsen nicht vergr. Organe o. B.	get. nach 45 Tg. Beginnende Gravid. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Milz auf Tier
Passagen	**Nr. 916** get. nach 99 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Ld l u. Milz auf Tier **Nr. 123** get. nach 23 Tg. Über Leber u. Milz teilw. dicke gelbeitrige Beläge Pneumokokk.-Erkrkg.		**Nr. 917** nach 39 Tg. spontan gest. Drüsen nicht vergr. Leber, Milz u. Darm mit milchig grauen Belegen bedeckt Lk. U.-Oberlappen mit der Brustwand verwachsen Kultur: Pneumokok. Stück Lunge, Milz und Beläge auf Tier **Nr. 909** Drüsen nicht vergr. Auf der Milz ein grauer, fetziger Belag, sonst. Organe o. B.

Nr. 15

Tier Nr.	245	244	241
Inj.-Menge Inj.-Art	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.	10 ccm l 10 ccm r } s. c. Lb.
Gewichts-zunahme g	135	130	360
Sektions-ergebnis: Ausgangs-tier	get. nach 56 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B,	get. nach 143 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td u. Milz auf Tier	get. nach 143 Tg. Drüsen nicht vergr. Organe o. B. Td auf Tier
Passagen		**Nr. 184** Drüsen nicht vergr. Organe o. B.	**Nr. 184**

Schrifttum.

Calmette A, Robert Koch's Bazillus und die unsichtbaren Elemente des Tuberkulosevirus.
Ztschr. f. Tbc. Bd. 64.

Das tuberkulöse Virus und seine filtrierbaren Elemente.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 37, S. 763.

Calmette A. u. *J. Valtis*, Le virus tuberculeux (Granulémie prebacillaire et bacillose).
Ann. Inst. Pasteur, Bd. 44, S. 629, 1930.

Blasio de R., Betrachtungen über die Wirkung des tuberkulösen Ultravirus bei der Pathogenese der Tuberkulide.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 39, S. 334.

Deinse van T. J. H., Contribution à la mise en évidence rapide de l'ultravirus tuberculeux.
Ann. Inst. Pasteur, Bd. 47, S. 135, 1931.

Downie A. W u. *G. Meissner*, Untersuchungen über die Filtrierbarkeit der Tuberkelbazillen.
Zbl. f. Bakt. Orig. I, Bd. 130, H. 7/8, 1934.

Fonesca F., Gibt es eine filtrierbare Form des Tuberkelbazillus.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 41, S. 67.

Isabolinski u. *Gitowitsch*, Über die transplazentäre Tuberkuloseinfektion.
Zbl. f. Bakt. Orig. I, Bd. 116, S. 491.

Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
Bd. 5, 1928.

Martoatmodjo Boentaran, Beitrag zum Studium des „Ultravirus tuberculeux".
Zbl. f. Bakt. Orig. I, Bd. 129, S. 216, 1933.

Nègre L., J. Valtis u. *van Deinse*, Sur les services que les injektions sous cutanées de substances cirograisseuses du bacille de Koch peuvent rendre dans le diagnostic de la tuberculose, parinoculation au cobaye.
Presse med. 1932/2, S. 1947.

Nègre L. u. *J. Valtis*, Action des extraits acetoniques de Bacille de Koch sur les propriétes pathogènes des elements filtrables du virus tuberculeux.
Ann. Inst. Past. Bd. 46, S. 587, 1931.

Ninni M. C., Nouvelle contribution a l'etude des Elements filtrables du virus tuberculeux.
Ann. Inst. Past. Bd. 50, S. 504, 1933.

Plotz H., Contribution a la discussion sur l'existence de l'ultravirus tuberculeux.
Presse med. 1935/3, S. 1428.

Piaseka-Zeyland, Versuche über die Filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 240, S. 609.

Salvat-Espasa M., Klinische Bedeutung des tuberkulösen Ultravirus in der ersten Kindheit.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 45, S. 452.

Sanarelli G. u. *Alessandrini*, Etudes sur l'ultravirus tuberculeux.
Ann. Inst. Past. Bd. 48, S. 144, 1932.

Etudes sur l'ultravirus tuberculeux (Les protogenes du virus tuberculeux).
Ann. Inst. Past. Bd. 50, S. 167, 1933

Etudes sur l'ultravirus tuberculeux (Sur la culture des „Protogenes tuberculeux).

Sechi G., Beitrag zur Kenntnis des filtrierbaren tuberkulösen Virus.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 43. 474.

Sergent E., L'ultravirus tuberculeux en clinicque.
Rev. med. de la Suisse Romande, 56, S. 593, 1936.

Schmidt W.-Lange, Studien über die „filtrierbaren Formen" des Erregers der Tuberkulose.
Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 112, H. 1, 1931.

Weitere Studien über das sogen. „Ultravirus der Tuberkulose.
Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 113, H. 1, 1931.

Methode zur Abfüllung einzelner Portionen bei fortlaufender Filtration und Vakuumdestillation.
Arch. f. Hyg. u. Bakt. Bd. 114, H. 5, 1935.

Szüle, Dionysius, Untersuchungen betreffend die filtrierbaren Formen des Tuberkulosebazillus.
Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 78, S. 18, 1931.

Valtis J. u. *van Deinse*, Quelques precions sur les elements filtrables du bacille de Koch.
Presse med. 1935/1, S. 323.

Beiträge zum Studium der Tuberkelbazillenstämme gewonnen aus den filtrierbaren Elementen des Tuberkelbazillenvirus.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 40, S. 598.

Valtis J. u. *Paisseau*, Nephritis in der Kindheit und tuberkulöses Ultravirus.
Ref. Zbl. f. Tbcf. Bd. 39, S. 69.

Volk R., Zur Frage des „Ultravirus" des Tbc. Bazillus.
Dermat. Wschr. Bd. 97, S. 1031, 1933.

Lebenslauf.

Am 4. Juni 1912 wurde ich als Sohn des Lehrers Daniel Litschel und seiner Ehefrau Hermine, geb. Buertmes, in Hermannstadt (Siebenbürgen) geboren. Nach Absolvierung der Volksschule besuchte ich das Brukenthal-Gymnasium in Hermannstadt und legte im Jahre 1929 hier die Reifeprüfung ab. Ich studierte dann an der Universität München 1 Semester und in Erlangen 5 Semester Medizin. Meine Vorprüfung bestand ich in Erlangen. 1933–1934 unterbrach ich mein Studium, um meiner Militärpflicht im rumänischen Heer Genüge zu tun. Anschließend studierte ich dann 5 Semester in München, wo ich mich im Winter 1937/38 der ärzlichen Staatsprüfung unterzog.